



TITLE:

前立腺癌並びに同肥大症の睪丸に就ての組織学的並びに組織化学的研究 第2報:性ホルモン及び副腎皮質ホルモン投与が睪丸に及ぼす影響についての実験的研究

AUTHOR(S):

小山, 勇

---

CITATION:

小山, 勇. 前立腺癌並びに同肥大症の睪丸に就ての組織学的並びに組織化学的研究 第2報:性ホルモン及び副腎皮質ホルモン投与が睪丸に及ぼす影響についての実験的研究. 泌尿器科紀要 1960, 6(2): 90-100

ISSUE DATE:

1960-02

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/111908>

RIGHT:

# 前立腺癌並びに同肥大症の睪丸に就ての 組織学的並びに組織化学的研究

第2報 性ホルモン及び副腎皮質ホルモン投与が  
睪丸に及ぼす影響についての実験的研究

熊本大学医学部泌尿器科教室（主任 楠原憲章教授）

研究生 小 山 勇

## Histopathological and Histochemical Studies on the Testis of Prostatic Cancer and Prostatic Hypertrophy

Report 2 : Experimental Studies on the Effects of Sexual  
Hormones and of Corticoids upon the Testis

Isamu OYAMA, M. D.

*Department of Urology, Kumamoto University Medical School*

*(Director . Prof K. Narahara)*

The testicles of white male rabbits which weight about 2 kg administrated for 3 weeks synthetic estrogen (Robal 1-2 mg daily. Suror 1-2.5 mg daily), androgen (Enarmon : 2.5 mg daily), corticoids (Cortisone : 12.5 mg daily) were examined histologically and histochemically. The weight of the rabbit testicles decreased markedly when synthetic estrogen or androgen was administrated. The more marked histological and histochemical changes of testicles were observed in the group of the administration of high dosis of estrogen than in the group of small dosis of estrogen. Also, the changes of testicles were almost identical in both group of androgen administration and estrogen. In the cortisone administration, the changes of testicles were almost similar, but relatively slight. In the interstitial cells of Leydig in these rabbits administrated estrogen, androgen and cortisone, any changes were not observed. However, interstitial cell lipids and alkaline phosphatase reaction decreased after the estrogen and androgen administration, but no changes after the cortisone. The 17 ketosteroids in urine decreased after estrogen administration and increased after androgen and cortisone administration. According to the above results, it was presumed that high dosis of the estrogen administration temporarily repressed the androgen secretion from testicles but could not be used in place of castration.

### I 緒 言

余は高単位女性ホルモンの持続投与が前立腺癌患者睪丸に精細胞の減少、精細管基底膜の肥厚、Leydig 氏細胞の萎縮並びに数的減少傾向、ズダンⅢ好性顆粒の増加及び粗大化、精細管内精細胞に於けるアルカリ性フォスファター

ゼ反応減弱等を招来することを明らかにした（第1報）、近来前立腺癌に対する抗男性ホルモン療法の作用機転についての業績は極めて多数にのぼるが未だ充分解明されるに至つて居らない。よつて余は雄性家兎を用い、諸種ホルモンを投与し、男性ホルモンの最も重要な産生源である睪丸に及ぼす影響を組織学的及び組織化学

的に、又尿中 17 Ketosteroid の消長の面から検索し、抗男性ホルモン療法的作用機転解明に多少の資料を加えんとして本研究を行った。

## Ⅱ 実験材料及び方法

実験動物としては研究室に於て同一条件下に2週以上飼育した体重 2 kg 前後の雄性白色健常家兎を使用した。投与ホルモン剤は、合成発情ホルモンとしてロバール(p. p-dihydroxy- $\alpha$ - $\beta$ -diethyl bibenzyl-Na 水溶性, 中外), スロン(4,4'-dioxo- $\gamma$ - $\delta$ -diphenyl-n-hexan, 水性懸濁, 帝臓)を、男性ホルモンとしてエナルモン(Testosterone propionate, 水性懸濁, 帝臓), 副腎皮質ホルモンとしてコーチゾン(水性懸濁, 日独)を用いた。これ等ホルモンの投与に当り先ず家兎一側睪丸より小組織片を手術的に採取し、ホルモン投与実験終了後空気栓塞で家兎を致死せしめ、剖検、他側睪丸よりホルモン投与前と同様な小組織片を採取した。組織片はいずれも採取後直に10%ホルマリン液、冷アセトンに固定、パラフィン包埋、第1報に述べた術式によりヘマトキシリン・エオジン染色(以下H Eと略)、ズダンⅢ染色、アルカリ性フオスファターゼ反応等を行い、絛上ホルモン投与が睪丸組織に及ぼす影響をホルモン投与前、後について比較検索した、猶相互比較の必要上これら組織標本作製にあたっては一定条件となる様特に留意した。又尿中 17 Ketosteroids (以下KSと略)測定はZimmerman-Drekter変法により、3日間の蓄尿に就て測定した。

## Ⅲ 実験成績

家兎剖検時の睪丸(一側睪丸はホルモン投与前その一部を試験切除しており、他側睪丸について重量測定)、下垂体、副腎等の重量は対照(生食水投与家兎)に比べて、発情ホルモン及び男性ホルモン投与家兎に於て著しい重量減が認められた(表1参照)。

### A 組織学的所見

1) 低単位発情ホルモン投与が睪丸に及ぼす影響  
家兎3頭(No. 1, 2, 3)にロバール 1mg 宛、4頭(No. 4, 5, 6, 7)にロバール 2mg 宛、3頭(No. 8, 9, 10)にスロン 1mg 宛を夫々連続3週間皮下に注射し、これ等ホルモン投与前後に於ける睪丸組織を比較検討した、しかして第1報に記載の如く、精細管内精細胞即ち精祖、精母、精娘、各細胞及び精子並びにLeydig氏細胞(以下L細胞と略)が正常に認められる程度を3、明らかに減少と認められるものを2、絛上細胞が辛うじて認められる程度を1、全く認められないものを0、精細管基底膜肥厚、間質増殖の高度となるに従

表1 剖検時の臓器重量

		家 兔	体 重 (kg)	睪 丸 (g)	下 垂 体 (mg)	副 腎 (mg)	
発 情 ホル モン 低 単 位 投 与 群	ロ バ ール  1mg	1	2.2	2.3	22	110	125
		2	2.3	3.0	16	175	386
		3	3.3	4.8	29	397	327
	ロ バ ール  2mg	4	1.4	0.5	—	—	—
		5	2.0	0.4	26	170	147
		6	2.3	0.5	26	155	130
	ス ロ ン  1mg	7	2.5	0.6	—	105	105
		8	2.7	0.4	28	130	166
		9	2.5	1.0	25	167	205
	対 照	10	2.6	0.3	20	194	231
		11	2.4	1.8	33	236	225
	12	2.2	1.3	26	231	181	
発 情 ホ 高 単 位 群	ス ロ ン  2.5 mg	13	1.8	0.5	26	134	732
		14	1.8	0.4	—	176	233
		15	2.5	0.6	—	169	220
		16	1.1	0.3	26	—	—
	対 照	17	1.6	1.2	30	232	308
		18	2.0	1.1	27	225	—
男 性 ホ 群	エ ナ ル モ ン 2.5 mg	19	2.1	0.5	28	154	117
		20	2.0	0.4	20	120	136
		21	2.1	0.3	17	109	65
	対 照	22	2.0	1.8	21	104	119
		23	2.1	1.3	22	85	109
コ ー チ ゾ ン 群	コ ー チ ゾ ン 12.5 mg	24	2.4	2.5	34	300	250
		25	2.5	0.7	34	200	180
		26	2.4	1.3	26	300	260
	対 照	27	1.9	1.7	19	200	210
		28	2.9	3.0	33	310	300

い夫々1, 2, 3, 紋上変化が全く認められないものを0として表示した。なお対照として2頭の家兎(No. 11, 12)を選びホルモン投与量と同量の生理的食塩水(以下生食水と略)をホルモン投与と同期間皮下に注射した。成熟健常家兎睪丸には人間のそれと略々同様の精細胞が認められた。即ち精細管基底膜に相接して円形大型の精祖細胞が排列し、そのすぐ内側に1, 2層の精母細胞が存在するが、人間と異なり比較的小さく、更にその内側に数層の精娘細胞を、腔内に精子多数を認めた。これ等全精上皮層は円柱形の Sertoli 氏細胞(以下S細胞と略)により縦貫され、その凹凸不平をなした遊離端に精子が附着する。家兎のL細胞の發育は他の動物、人間に比して不良とされるが(津

崎<sup>1)</sup>、成熟健常家兎では円形或は多角形をなし、小血管周囲、精細管間隙に多くは集団をなして存在するのがみられた。家兎 No. 1 より No. 10 に至る10頭のホルモン投与前の睪丸に於ては、5頭(No. 1, 2, 3, 4, 10)では正常乃至略々正常の精上皮細胞が認められたが、2頭(No. 5, 9)では精子は甚だ減少しており、3頭(No. 6, 7, 8)では殆んど存在を認め得なかつた。又L細胞は全例共略々正常に、基底膜肥厚、間質増殖を来した例はなかつた。発情ホルモン投与後に於ては精細胞の減少、基底膜肥厚等が種々程度に認められた、即ちロバール 1mg 宛注射家兎睪丸に於ては、3頭中1頭(No. 3)は精細胞及び精細管基底膜に著変をみなかつたが、他の2頭には精細胞殊に精子

表2 ホルモン投与家兎睪丸の組織所見 (1)

	家 兎 No.	ホルモン投与前							ホルモン投与後						
		精細胞				基底 膜厚	間増 殖	L細胞	精細胞				基底 膜厚	間増 殖	L細胞
		Sg	Sc I	Sc II	Sp				Sg	Sc I	Sc II	Sp			
発 情 ホ ル モ ン 低 単 位 投 与 群	ロ バ ー ル 1mg	1	3	3	3	0	0	3	3	3	2	0	1	0	3
		2	3	3	3	0	0	2	3	3	2	1	1	0	3
		3	3	3	3	0	0	3	3	3	3	2	0	0	3
	ロ バ ー ル 2mg	4	3	3	2	0	0	3	1	0	0	0	1	0	2
		5	2	2	1	0	0	3	1	0	0	0	2	1	2
		6	3	3	2	0.5	0	3	2	1	0	0	1	2	2
		7	3	2	2	0	0	3	2	1	0	0	1	1	3
	ス ロ ン 1mg	8	2	0	0	0	0.5	3	2	0	0	0	1	0	2
		9	2	2	1	0	0	3	1	0	0	0	2	1	3
		10	3	3	3	0	0	3	2	1	0	0	2	1	3
	対 照	11	3	3	3	0	0	3	3	3	3	3	0	0	3
		12	2	2	2	0	0	3	2	2	2	0	0.5	0	2
高 単 位 投 与 群	ス ロ ン 2.5 mg	13	3	3	2	0	0	3	1	0	0	0	2	2	3
		14	2	2	2	0	0	3	1	0	0	0	1	2	3
		15	2	2	2	0	0	3	2	2	1	0	1	1	2
		16	2	2	1	0	0	3	1	0	0	0	1	1	3
	対 照	17	3	2	2	0	0	3	3	2	2	2	0	0	3
		18	3	3	3	2	0	3	3	3	3	1	0	0	3

Sg 精祖細胞, Sc I・精母細胞, Sc II・精娘細胞, Sp精子

の著減 (No. 2) 乃至消失 (No. 1) 及び精細管基底膜の軽度肥厚が認められた。ロバール 2 mg (20000 単位) 宛連日投与家兎では、同剤 1 mg 宛投与家兎に比べると遙かに著明な精細胞の減少がみられ、2 頭 (No. 4, 5) の睪丸では精祖細胞が僅かに、他の 2 頭 (No. 6, 7) では精母細胞が僅かに残存、それ以後の分化を示した精細胞は認められず、全例に精細管基底膜肥厚、3 頭 (No. 5, 6, 7) に中等度以下の間質増殖が認められた。スロン 1 mg (20000 単位) 宛連日投与した家兎 (No. 8, 9, 10) 睪丸に於ても精細胞の著しい減少がみられ、家兎 No. 8 の精細管では少数の精祖細胞が残存、家兎 No. 10 のそれでは精祖細胞及び僅少の精母細胞がみられるのみで、分化した精細胞は缺如、中等度以下の基底膜肥厚、軽度の間質増殖を来した、即ちロバール 1 mg 宛連日 3 週間投与した家兎睪丸では比較的軽度の精細胞減少及び軽度の精細管基底膜肥厚が、ロバール 2 mg 宛、スロン 1 mg 宛連日投与した家兎睪丸では各家兎略々同程度に高度の精細胞減少及び中等度以下の精細管基底膜肥厚、間質増殖等がみられた。然し乍ら発情ホルモン投与によ

つて L 細胞には殆んど何等の変化も認められなかつた (表 2)。

対照となした発情ホルモンの代りに生食水注射家兎では精細胞に於ても亦基底膜、間質、L 細胞に何等の変化も招来されなかつた。

2) 高単位発情ホルモン投与が睪丸に及ぼす影響  
家兎 4 頭 (No. 13, 14, 15, 16) にスロン 2.5mg (50 000 単位) 宛を連日 3 週間投与し、同剤投与前後に於ける睪丸組織所見を比較、尚対照家兎 (No. 17, 18) にはスロン注射量と同量の生食水を同期間連続注射した。実験家兎群中に発情ホルモン投与前既に可成りの精細胞減少を認めたものがあつた (No. 14, 16, 17) が同ホルモン投与後に於ては精細胞の減少は顕著であつて、4 頭中 3 頭 (No. 13, 14, 16) の精細管では精祖細胞は著減して精子形成は認められず、中等度以下の基底膜肥厚及び間質増殖がみられた。対照とした生食水注射家兎睪丸に於ては注射前後を比較して精細胞、間質、基底膜、L 細胞に変化は認められなかつた (表 2, 写真 1~4)。

3) 男性ホルモン投与が睪丸に及ぼす影響、家兎 3

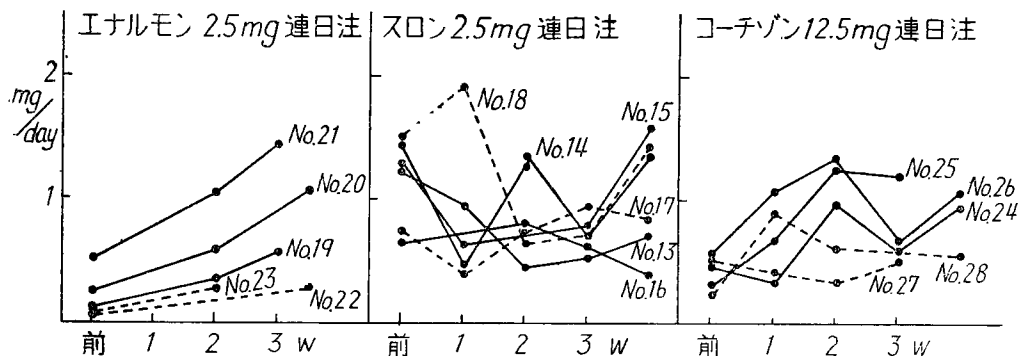


図 1. ホルモン投与家兎の尿中 $^{17}$ -Ks の変動

頭 (No. 19, 20, 21) にエンタルモン 2.5 mg 宛連日 3 週間投与、惹起される睪丸の変化について検索した、尚 2 頭 (No. 22, 23) にはエンタルモン注射量と同量の生食水を連日同期間注射し対照とした。実験家兎群中 1 頭 (No. 21) には男性ホルモン投与前既に可成りの精細胞減少が認められた。エンタルモン投与後に於ては発情ホルモン投与の場合に類似した著しい精子形成障碍が招来され、3 頭中 2 頭 (No. 19, 22) では精母細胞の著減、精娘細胞及び精子の消失、1 頭 (No. 21) では精祖細胞の著減、それ以後の分化を示した精細胞の消失が認められ、軽度の基底膜肥厚及び間質増殖が認められたが、L 細胞には検鏡的に認むべき変化はなかつた (表 3, 写真 5, 6)。対照家兎睪丸に於ては精

細胞基底膜、間質並に L 細胞に注射前、後を比較して認むべき差異はみられなかつた。

4) コーチゾン投与が睪丸に及ぼす影響、家兎 3 頭 (No. 24, 25, 26) にコーチゾン 12.5 mg を連日 3 週間皮下に注射、同剤投与前後に於ける睪丸組織を比較検索し、2 頭 (No. 27, 28) にはコーチゾン注射量と同量の生食水を連日同期間投与し対照とした。実験家兎中 1 頭 (No. 26) では同剤投与前精娘細胞の著減、精子の消失がみられた。コーチゾン投与後の家兎睪丸では種々の程度の精子形成の抑制がみられ、1 頭 (No. 24) では精子の著減、2 頭 (No. 25, 26) では精母細胞の著減、精娘細胞及び精子の消失、中等度以下の基底膜肥厚、間質増殖等がみられた、而して対照家兎 2

表3 ホルモン投与家兎睪丸の組織所見 (2)

		家 兎 No.	ホ ル モ ン 投 与 前						ホ ル モ ン 投 与 後							
			精 細 胞				基肥 底膜厚	間増 質殖	L細胞	精 細 胞				基肥 底膜厚	間増 質殖	L細胞
			Sg	Sc I	Sc II	Sp				Sg	Sc I	Sc II	Sp			
男性ホルモン群	19	3	3	3	2	0	0	3	2	1	0	0	1	1	3	
	20	2	2	2	2	0	0	3	2	1	0	0	1	1	2	
	21	2	1	1	0	0	0	3	1	0	0	0	1	0	3	
	22	3	3	2	2	1	0	3	3	3	2	2	0	0	3	
	23	3	3	3	2	0	0	3	3	3	3	2	0	0	3	
コ ー チ ゾ ン 群	24	3	3	3	3	0	0	3	3	3	2	1	1	0	3	
	25	3	3	3	2	0	0	3	2	1	0	0	2	1	2	
	26	2	2	1	0	1	0	3	2	1	0	0	1	2	3	
	27	3	3	3	2	0	0	3	3	2	2	2	0	0	3	
	28	3	3	3	2	0	0	3	3	3	3	2	0	0	3	

頭に於ては生食水注射前、後を比較して睪丸組織像に差異は認められなかつた。(表3)。

#### B 組織化学的研究

a, 脂質所見 人の精細管内, 殊にS氏細胞, 及び間質に於て殊にL細胞に多量の脂質顆粒が認められることは周知の事実である, 健康成熟家兎睪丸に於ても亦略々同様の所見がみられるが, 家兎では精細管内脂質顆粒は概して微細且つ少量, 間質顆粒はやや大型, 而も比較的多量認められる。これ等脂質所見を比較する便宜の為, ズダンⅢ好性顆粒が多量認められるものを3, 中等度を2, 少量を1とし, 更に顆粒の微細, 中等度, 粗大を夫々s, m, r. の記号を以て表示した。

1) 発情ホルモン投与の影響 家兎4頭(No. 13-16)にスロン2.5mg宛, 対照家兎2頭(No. 17, 18)にはスロン注射量と同量の生食水をそれぞれ3週間連日投与し, ホルモン投与前後を対照と比較し検討した。ホルモン投与前睪丸組織では, 何れも精細管内脂質顆粒は僅少且つ微細, 間質殊にL細胞原形質に中等度乃至多量の顕著な脂質顆粒を認め, ホルモン投与後の睪丸組織では, 精細管内脂質は不変乃至減少傾向を, 間質脂質も亦一般に減少傾向を示した, 即ちNo. 16家兎の睪丸では発情ホルモン投与後に於ける間質脂質は著るしく減弱, 同顆粒は比較的微細化し, 精細管内脂質も亦同剤投与前に比して減少を来し, 他の家兎睪丸に於ても程度に種々の差はみられるが何れも間

質脂質顆粒の減弱傾向がみられた。生食水投与の対照家兎睪丸組織では投与前後を比較して挙げる程の差異はみられなかつた(表4)。

2) 男性ホルモン投与の影響 3頭(No. 19, 20, 21)にエナルモン2.6mg宛, 対照家兎2頭(No. 22, 23)にエナルモン注射量と同量の生食水をそれぞれ3週間連日皮下に注射し, 注射前後の睪丸組織について対照家兎のそれと比較し検討した。男性ホルモン投与前の睪丸の精細管内脂質顆粒は何れも僅少且つ微細, 間質脂質顆粒は何れも著明に, 且つ比較的粗大に認められた。エナルモン投与後に於ては睪丸脂質は, 精細管に於ては何れも僅少且つ顆粒微細にみられ投与前のそれに比し著変なく, 間質では概して脂質顆粒の減少微細化が認められた, 即ち家兎No. 19, 20の間質脂質顆粒はエナルモン投与前に比し著るしく減少且つ微細化, No. 21家兎睪丸の同顆粒も亦明らかに減少するのが認められた。対照家兎睪丸に於ては生食水投与後脂質に認むべき変化はなかつた(表4参照)

3) コーチゾン投与の影響 家兎3頭(No. 24, 25, 26)にコーチゾン12.5mg宛を, 対照家兎2頭(No. 27, 28)にはコーチゾン注射量と同量の生食水を3週間連日投与, 注射前後の睪丸組織について対照と比較し検討した。コーチゾン投与前の睪丸の脂質顆粒は, No. 26家兎の精細管に中等度認められた他は何れも僅少且つ微細, 間質に於ては中等度以下の大きい脂

表4 ホルモン投与家兎の脂質所見

		家 兎 No.	ホルモン投与前				ホルモン投与後			
			精細 管	顆 粒	間 質	顆 粒	精細 管	顆 粒	間 質	顆 粒
発情 ホル モン 群	ス ロ ン  2.5 mg	13	1	s	2	m	1	s	2	m
		14	1	s	2	m	0.5	s	1	s
		15	1	s	2	s	1	s	1—2	m
		16	1	s	3	m	0.5	s	1	s
	対 照	17	1	s	3	m	1	s	2	m
		18	1	s	2	s	1	s	2	s
男性 ホル モン 群	エ ナ ル モ ン  2.5 mg	19	1	s	2	m	1	s	1	s
		20	1	s	3	m	1	s	1	s
		21	1	s	3	m	1	s	1—2	m
	対 照	22	1	s	3	m	1	s	2—3	s
		23	1	s	1—2	s	1	s	1—2	s
	コ ー チ ゾ ン 群	コ ー チ ゾ ン  12.5 mg	24	1	s	3	m	1	s	2—3
25			1	s	2	m	1	s	2	m
26			2	s	3	m	1	s	2	m
対 照		27	1	s	2	s	0.5	s	1—2	s
		28	1	s	2	m	1	s	2	m

s : 微細, m : 中等度

質顆粒が多数乃至中等度に認められた。コーチゾン投与後に於ては脂質顆粒は家兎 No. 24 の間質に於て、家兎 No. 26 の精細管及び間質に於てきわめて僅微な減弱傾向がみられたに過ぎなかつた。対照家兎睪丸組織に於ては脂質には何等の影響も認められなかつた。

b. アルカリ性フォスファターゼ反応所見 健康成熟家兎睪丸に於ける al-Pase 反応は精細胞珠に精祖及び精母細胞, S細胞に最も強く, 精細管基底膜, L細胞にも多くは可成り高度の陽性反応が, 精子及び間質結合織にも屢々陽性反応がみられる。これ等反応成績を第1報に準じ, 黒褐色顆粒が細胞質に充満して真黒にみえるものを強陽性或は3, 微弱ではあるが明らかに認められるものを弱陽性或は1, 両者の中間程度を中等度陽性或は2, 反応全く陰性を0として表示した。

#### 1) 発情ホルモン投与の al-Pase 反応への影響

家兎4頭に発情ホルモン(スロン)2.5 mg 対照2頭には生食水をそれぞれ3週間投与した。注射前6頭の家兎(No. 13-18)の睪丸組織 al-Pase 反応は精細胞珠に精祖及び精母細胞に強陽性(No. 13, 16, 17, 18)乃至中等度陽性を, 精娘細胞にはすべて中等度陽性, 精子には何れも弱陽性, L細胞には1例(No. 17)に強陽性, 1例(No. 14)に弱陽性, その他の家兎では中等度陽性, その他の家兎では何れも弱陽性を呈した。発情ホルモン投与後に於ては既に述べた通り精細胞の著減を来すが, 一般に残存する精祖細胞は強陽性(No. 13, 14, 16)乃至中等度陽性(No. 15)を示し, 著明な陽性反応を呈した。精細管基底膜及び間質に於ける反応は同剤投与前に比して減弱3頭(No. 13, 14, 16), 殆んど不変1頭(No. 15)で, 一般に反応減弱の傾向が認められた。対照家兎2頭に於て生食水投与によつて睪丸組織の al-Pase 反応に何等の変化も招来されなかつた。

#### 2) 男性ホルモン投与の al-Pase 反応への影響

無処置健康家兎5頭(No. 19-23)の睪丸組織 al-Pase 反応は, 精祖及び精母細胞に強陽性を, 精娘細胞に中等度陽性を, 精子には中等度陽性(No. 19)乃至弱陽性を精細管基底膜には4頭(No. 19, 20, 21, 23)に中等度陽性, 1頭(No. 22)に弱陽性, 間質には何れも弱陽性, L細胞は3頭(No. 19, 21, 22)に中等度陽性, 2頭(No. 20, 23)に弱陽性を呈した。被上5頭の家兎の中(No. 19, 20, 21)にエナルモンを投与, 2頭(家兎 No. 22, 23)を対照として同容量の生食水を注射し, 両者を比較検討した。エナルモン注射後精細胞は著減したが, 残存する精祖及び精母細胞には al-Pase 反応は強陽性を呈したが, 精細管基底膜及び間質の反応はエナルモン投与前と殆んど変りなく, L細胞では1頭(No. 20)を除き他の2例(No. 19, 21)に夫々反応の減弱が認められた, 対照家兎に於ては生食水注射によつて睪丸組織の al-Pase 反応に認むべき変化は招来されなかつた(表5)。

#### 3) コーチゾン投与の al-Pase 反応への影響

健康家兎5頭(No. 24-28)の無処置時の睪丸 al-pase 反応は, 精祖細胞には何れも中等度陽性反応を, 精母細胞には強陽性(No. 24, 27)乃至中等度陽性(No. 25, 26, 28)を, 精娘細胞には何れも中等度陽性反応を, 精子には1頭(No. 26)を除き何れも弱陽性を, 精細管基底膜には中等度陽性(No. 27)乃至弱陽性(No. 24, 25, 26, 28)を, 間質には何れも弱陽性を, L細胞には1頭(No. 25)に弱陽性, その他の家兎は何れも中等度陽性を呈した。被上5頭の中3頭

表5 ホルモン投与家兎睪丸のアルカリ性フォスファターゼ反応所見

	家 兎 No.	ホルモ ン 投 与 前							ホルモ ン 投 与 後						
		精 細 胞				基底膜	間 質	L細胞	精 細 胞				基底膜	間 質	L細胞
		Sg	Sc I	Sc II	Sp				Sg	Sc I	Sc II	Sp			
発 情 ホ ル モ ン 群	ス ロ ン 2.5 mg	13	2	3	2	1	1	1—2	3	—	—	—	1	1	1
		14	2	2	2	1	1	1	3	—	—	—	1	0.5	0.5
		15	2	2	2	1	1	1	2	2	—	—	1	1	1—2
		16	3	2	2	1	1	1	2	3	—	—	1	1	0.5—1
	対 照	17	3	3	2	1	2	1—2	2—3	3	2	2	1	1	2
		18	2	3	2	1	1	1	1—2	2	2	2	1	1	1—2
男 性 ホ ル モ ン 群	エ ナ ル モ ン 2.5 mg	19	2	3	2	2	1	2	3	3	—	—	2	1	0.5
		20	3	3	2	1	2	1	3	3	—	—	2	1	1
		21	2	3	2	—	2	1	2	3	—	—	1	1	1
	対 照	22	2	3	2	1	1	1	2	3	3	2	1	2	1—2
		23	3	3	2	1	2	1	1	3	3	3	1	2	1
コ ー チ ゾ ン 群	コ ー チ ゾ ン 12.5 mg	24	2	3	2	1	1	1	2	3	3	2	1	1	2
		25	2	2	2	1	1	1	1	3	2	—	—	2	1—2
		26	2	2	2	—	1	1	2	2	3	—	—	1	2
		27	2	3	2	1	2	1	2	2	2	2	1	1	1—2
	対 照	28	2	2	2	1	1	1	2	3	2	2	2	1	2

〔No. 24, 25, 26〕にコーチゾン投与, 2頭〔No. 27, 28〕に生食水を連日投与した。コーチゾン投与により家兎睪丸の精細胞は減少したが残存した精細胞に於ては al-Pase は強陽性乃至中等度陽性の何れも顕著な反応を呈した。精細管基底膜, 間質の al-Pase 反応はコーチゾン投与前に比べ著変なく, L細胞に於ては1頭〔No. 25〕に僅微な反応増強がみられたが他の家兎では認むべき変動はなかつた。対照家兎睪丸に於ては生食水投与によつて al-Pase 反応に変化は招来されなかつた(表5参照)。

c. 性ホルモン剤及びコーチゾン投与が尿中 17 KS 排泄に及ぼす影響 家兎は1日1回排尿しない日があるので, 3日間の蓄尿を以て尿中 17 KS 値を測定し, その3分の1値を以て蓄尿3日間の中の日の測定値とし, ホルモン投与前, 投与後1, 2, 3, 4週目に測定した。発情ホルモン(スロン)2.5 mg 宛連日3週

間投与家兎4頭〔No. 13~16〕では1頭〔No. 16〕を除き他の3頭では尿中 17 KS 排泄量は明らかに減量したが, スロン投与中止後は減量を示した3頭中2頭には明らかな再増量が招来された, 対照として生食水投与の2頭中1頭ではスロン投与に類似の増減曲線画いたが, 他の1頭では殆んど影響とみるべきものはなかつた, 即ち発情ホルモン投与によつて尿中 17 KS 排泄量は抑制されるが, それは発情ホルモン投与中に限られ, 投与の中止によつて尿中 17 KS 排泄量は投与前の値に急激に復帰するものが多い。

男性ホルモンであるエンナルモン 2.6 mg 連日3週間投与家兎〔No. 19, 20, 21〕の尿中 17 KS 排泄量はエンナルモン投与開始と共に急速に増量を呈する。対照家兎2頭〔No. 22, 23〕では生食水注射により尿中 17 KS 排泄量には殆んど影響はみられなかつた。

コーチゾン 12.5 mg 連日3週間投与家兎3頭〔No.



24, 25, 26) ではコーチゾン注射開始と共に急速な尿中 17 KS 値の上昇を示し, 3 週後一旦注射前値に近く下降するものが多い (No. 24, 26) が, 投与中止後再び上昇を示した, 而して尿中 17 KS 排泄量増量曲線の経過はエナルモン投与の場合と異なる所がある. 対照 (No. 27, 28) の生食水注射後の尿中 17 KS 値曲線には大きな消長はみられない.

#### IV 総括及び考察

男女性化は夫々男女性ホルモンの特異的作用に由来するとされて以来 (Steinach<sup>2)</sup>, 1912), 多数の臨牀的, 実験的研究が発表された. なかには女性ホルモンが精子形成に対して促進的に作用するとなすもの (Neuman<sup>3)</sup>), 或は幼弱動物の睪丸には顕著な退行変性を来すが成熟動物には多量を用いても影響はないとするもの (Beuther-Fels<sup>4)</sup>) もないではないが, 一般に女性ホルモンは雄性性器の發育に抑制的に作用し, 睪丸の縮小殊に精細管, 精細胞に著しい変性変化を招来するとなすものが多い (Laqueur<sup>6)</sup>, Moore-Price<sup>6)</sup>, Heckel<sup>7)</sup>). 朝原<sup>8)</sup> は新鮮な人屍の卵巢汚胞エキスの少量短期間の投与は海鯨雄性新産仔睪丸の發育に促進的, 大量長期間の投与は寧ろ抑制的に作用するとし, 木島<sup>9)</sup> は發育ホルモンの投与は白鼠に於て睪丸重量の減少, 精子形成の障碍, S細胞脂質の増量及びその粗大化等を明らかに招来する, L細胞は精細管に比べると障碍は軽度ではあるが細胞数の減少, 萎縮, 脂質の増量, 同顆粒粗大化等がみられるとした. 中山<sup>10)</sup> はラッテにスロン投与2週以上を経ると精細管の萎縮, 精子形成の障碍, 更に長期間投与すると間質結合組織の増殖がみられ, 睪丸脂質は精細管に於ては増量, 顆粒粗大化を来し所謂脂肪変性に陥るが, 間質に於ける脂質は対照に比し却つて減少, 4 週間以上の投与群では殆んど証明し難くなるとし, 齊藤<sup>11)</sup> も亦發育ホルモンを成熟海鯨に投与し, 睪丸重量の減少, 精細管基底膜の肥厚, 硝子様変性, 造精機能の高度障碍等精細管変化と共に間質に於ては線維化傾向, 浮腫, L細胞の萎縮, 核の不規則化, DNA, RNA の減弱, S細胞, L細胞脂質増量及び残存精細胞の脂肪沈着等を認めた. 即ち発情ホルモンの投与は睪丸殊に精

細管に顕著な障碍作用を与え, これを変性変化に陥らしめる事を強調せる報告が多いが, 余の発情ホルモン (ロバール或はスロン) 投与家兎実験では, その低単位投与群では精細胞の減少, 精細管の萎縮が軽度に, その大量投与ではより高度に認められた. 精細管基底膜肥厚, 間質増殖等は何れも中等度以下にみられた. 斯の如く, 發育ホルモン投与の影響が比較的軽度に止つたのは, ホルモン投与期間がすべて3週間程度の短期間に限られ, 従つて投与量が比較的少量に止まつたためと考えられる.

男性ホルモン投与の男子性器への影響についての報告は極めて多く, 副性器の著るしい肥大増殖と, 睪丸重量の減少, 精子形成障碍, 精細管萎縮等の変性変化があげられ (Korenchevsky et al<sup>12)</sup>, Bottomly et al<sup>13)</sup>, Moore et al<sup>6)</sup>, Heckel<sup>7)</sup>), 幼弱動物に投与された場合, 特に敘上の変化は顕著となすものもあるが (Moore et al<sup>6)</sup>), 成熟動物に対しても亦同様に著るしい影響を認めたものが多い. 又 Ludwig<sup>14)</sup> は睪丸内にホルモン錠を移植せるにその周囲のみに顕著な精子形成が觀察されたとし, 木島<sup>9)</sup> は白鼠に於て男性ホルモン大量投与群に比べて, 少量長期投与群に於て明らかな睪丸重量の減少, 精子形成の障碍を認め, 理由として男性ホルモンの直接作用, 性腺刺激ホルモンの分泌抑制を与え, 大量投与では性腺刺激ホルモン分泌減少による男性ホルモン減少を投与された男性ホルモンによつて充分代償されたためとし, 宮崎<sup>15)</sup> は男性ホルモン投与家兎の睪丸に精細胞の空泡化, 排列不整化を報告した. 男性ホルモン投与の場合, ホルモンの種類, 投与量, 投与期間或は動物の個体差によつて可成り異なつた成績が考慮されるが, 余の実験では男性ホルモン投与によつて一般に精子形成の障碍, 精細管の変性萎縮が招来され, 女性ホルモン投与の際にみられた睪丸の変化と極めて類似の所見を呈した (Heckel<sup>7)</sup>, Boeminghaus et al<sup>16)</sup>). かかる精細管の変性変化は一般に投与された性ホルモンによる下垂体前葉の向性腺ホルモンの分泌の抑制のためとされるが, (Moore et al<sup>6)</sup>) 男女性ホルモン何れの投与によつても同様の睪

丸組織変化がみられ、而も精細胞が甚だ鋭敏に反応せる点から性ホルモン投与の影響は向性腺ホルモンを介しての作用ではなく、性ホルモン自身の化学的毒物的直接障害作用によるとなるものもある(Boeminghaus et al<sup>10)</sup>).

L細胞は男性ホルモンの主要な産生源で、化学的、物理的障害に対し強く抵抗し、精細管が殆んど壊滅に近い状態にまで障害されても猶同細胞は屢々正常形態を保持するとされる(Zehetgruber<sup>17)</sup>). しかし乍らホルモンの要約により機能的には可成りの影響を受けているであろうことは充分思推されるが、形態学的には性ホルモン投与時、殊に長期投与に際して数的減少、萎縮、核の不整化、或は黄金色乃至褐色顆粒の出現等が諸家によつて認められている、然し乍らこれ等組織学的変化は精細管に於ける変化に比べると頗る軽度であつて、その詳細を知るには生化学的或は組織化学的追究が必要である。内分泌腺に多量の脂質が含有され、貯蔵脂肪、変性脂肪と共に直接機能に關与する機能脂肪が考えられ(翠川<sup>18)</sup>)、その内分泌腺に含有される脂質の量、脂質顆粒の大小は夫々内分泌腺機能を或る程度示す指標として注目されている。睪丸に於ては精細管殊にS細胞及びL細胞は多量の脂質を含有し、女性ホルモン投与によつて精細胞の減少と共に精細管内に脂質の増量、同顆粒の粗大化が招来されるが、これは向性腺ホルモン抑制の結果の脂質消費低下による貯蔵脂肪(Moore et al<sup>6)</sup>、木島<sup>9)</sup>、齊藤<sup>11)</sup>、或は変性脂肪(中山<sup>10)</sup>)の増加のためとされる。木島<sup>9)</sup>、齊藤<sup>11)</sup>等は女性ホルモン投与により間質乃至L細胞脂質増量、顆粒粗大化を認めたが、中山<sup>10)</sup>は同様実験で却つて減弱乃至消失をみた。余の実験に於ては男女性ホルモンを投与した夫々の群に於て何れも明らかな間質脂質の減弱が認められた。al-Pase 反応も亦組織の機能を示す一手段として汎く応用され、ラッテ睪丸(森井<sup>19)</sup>)、家兎睪丸(安田<sup>20)</sup>)のal-Pase 反応は精子形成開始と共に陽性度が著るしく増強し、男女性ホルモン投与により海狗睪丸の精細管、基底膜、間質の同反応は著るしく減弱する(Kar et al<sup>31)</sup>)、下垂体剔除により睪丸の同

反応は減弱乃至消失するが下垂体製剤投与により旧に復する(Dempsey<sup>22)</sup>)とされる。余の実験に於ては男女性ホルモン投与により精細胞は著るしく減じ、残存精細胞には性ホルモン投与前に比べal-Pase 反応の軽度の増強が認められたが、間質殊にL細胞に於ては明らかに反応減弱がみられた。周知の如く尿中17 KSは主として睪丸及び副腎皮質由来のステロイドホルモンの中間乃至終末代謝産物で、その大略1/3乃至3/8は睪丸に、残りの大部分は副腎皮質に由来し、体内男性ホルモン代謝の大体の指標とされる。余は性ホルモン或はコーチゾン投与が家兎体内男性ホルモン代謝への影響の一端を窺う目的でホルモン投与後の家兎の尿中17 KSを測定した。発情ホルモン投与群に於ては明らかに17 KSの著減がみられ、発情ホルモン投与中止によりその多くは速やかに旧値に復した、即ち発情ホルモン投与によつて生体内に於ける男性ホルモン分泌は一時的に抑制されるやに推察された、男性ホルモン投与群に於ては発情ホルモン投与と異なり尿中17 KSの漸増がみられた、即ち余の性ホルモン両者共にL細胞へ組織学的変化の招来は認められなかつたが、脂質所見、al-Pase 反応成績及び尿中17 KS値の変化等から、一過性のものかも知れないがL細胞に若干の機能的低下乃至障碍の発生が思推された。

Selye<sup>23)</sup>等はDOCA投与により幼弱白鼠睪丸に於て精子形成の障碍、L細胞の萎縮を認めたが、成熟白鼠では睪丸萎縮をみなかつたとし、Antopol<sup>24)</sup>は廿日鼠にコーチゾンを投与し睪丸重量の減少を報告、Ingle<sup>25)</sup>、Winter<sup>26)</sup>等は著変をみなかつたとし、木島は成熟白鼠にDOCA、或はコーチゾンを投与し睪丸重量、精細管、間質の何れにも、又脂質所見に於ても著変を認めなかつた。Zehetgruber<sup>17)</sup>はコーチゾンを投与した人間の睪丸にレントゲン照射の場合と略々同様な変化を認め、Boeminghaus<sup>10)</sup>等も亦コーチゾン投与による睪丸障碍を報告、同剤の下垂体前葉ホルモン分泌抑制に由来するものとなした。余のコーチゾン投与家兎睪丸にも種々程度に精子形成の障碍が認められたが、

脂質所見, al-Pase 反応所見には投与前に比べ著変なく, 尿中 17 KS 値には男性ホルモン投与の場合と消長の経過を異にするが, やはり増量がみられた。

之を要するに, 余は男女性ホルモン及びコーチゾンが家兎睪丸に及ぼす影響について検索し, 男女性ホルモンの投与は組織学的には略々同様の精子形成の障碍, 精細管の変性変化を来たす, 又 L細胞にも組織学的には著変は認められないが, 脂質所見, al-Pase 反応, 尿中 17KS 値の変化等より一過性と思われるが機能低下が推察された。前立腺癌の抗男性ホルモン療法としての大量の発情ホルモン投与は, 下垂体を介し或は睪丸への直接的作用によつて, 男性ホルモン分泌の抑制が思推されるが, L細胞はこれ等侵襲に対し高度の抵抗力を有し, 機能低下を来たしたとしても軽度且つ一過性と考えられる, 即ち発情ホルモン投与は決して除睪術に変わり得る程の有力な男性ホルモン抑制処置とはなし難い様である。コーチゾン等副腎皮質ホルモンの睪丸に対する作用については, 未だ検索すべき多くの事象が残されて居つて本稿では触れることを差ししかえる。

## V 結 論

体重 2 kg 前後の白色雄性健康家兎に発情ホルモン(ロバール, スロン), 男性ホルモン(エナルモン), コーチゾンを連日 3 週間投与し, 生検及び剖検によりこれ等ホルモン投与前後の睪丸組織所見, 脂質所見, アルカリ性フォスファターゼ反応を比較, 尿中 17KS 測定を行い, 次の如き結果を得た。

1) 発情ホルモン及び男性ホルモン投与家兎睪丸の精細胞は何れも著るしい減少を来し, 精細管の萎縮, 精細管基底膜の肥厚, 軽度の間質増殖が招来され, コーチゾン投与群家兎睪丸にはやや軽度に同様変化が認められたが, Leydig 氏細胞には著変が認められなかつた。

2) 発情ホルモン及び男性ホルモン投与家兎睪丸の脂質は投与前に比べ, L細胞に於て減弱傾向を示したが, コーチゾン投与家兎のそれでは著変はみられなかつた。

3) 発情ホルモン及び男性ホルモン投与家兎睪丸に於けるアルカリ性フォスファターゼ反応は, 同剤投与前に比べ, 精細胞にはやや増強傾向が, L細胞には減弱傾向が認められた。

4) 尿中 17 KS 値は発情ホルモン投与群では投与期間中減少傾向が, 男性ホルモン及びコーチゾン投与群では増量傾向が窺われた。

5) 鉸上成績より男女性ホルモン投与は睪丸 Leydig 氏細胞の機能を幾分低下乃至障碍するが, その程度は軽度且つ一過性のものであつて前立腺癌抗男性ホルモン療法に際して女性ホルモンの大量長期間の投与は除睪術に代る程の男性ホルモン産生源としての睪丸組織の廃絶を期待することは出来ない。

本論文の要旨は第47回日本泌尿器科学会総会に於て発表した。擲筆に当り懇切に指導援助された荒尾講師, 組織所見に種々御教示を賜つた病理学教室武内教授に深謝する。尚本研究には文部省科学研究費(尿路腫瘍班)の補助を受けた。記して謝意を表する。

## 文 献

- 1) 津崎: 実験用動物学, 家兎編, 金原, 1935.
- 2) Steinach Pflügers Arch., 144 : 71, 1912.
- 3) Neuman Zbl. Gy-äk., 20 1639, 1931.
- 4) Beuther, Fels: Endoklinol., 2. 406, 1928.
- 5) Laqueur: Phys. u. exp. Pharm., 72 : 154, 1933.
- 6) Moore, Price. Am. J. Anat., 50 13, 1932.
- 7) Hedkel Effects of Hormones, Springfield, U. S. A., 1951.
- 8) 朝原: 日泌尿会誌, 34 : 67, 1943.
- 9) 木島: 日内分泌会誌, 30 : 698, 1954.
- 10) 中山 日泌尿会誌, 42 : 339, 1951.
- 11) 齊藤: 同上誌, 49 : 849, 1958.
- 12) Korenchevsky, Dennison, Speyer; Biochem. J., 27 : 1506, 1933.
- 13) Bottomly, Folley J. Physiol., 92 : 33 ; 94 : 26, 1938.
- 14) Ludwig: Endocrinology, 46 : 453, 1950.
- 15) 宮崎: 泌紀要, 2 : 13, 1955.
- 16) Boeminghaus, Klosterhaefen: Z. Urol., 51 249, 1958.
- 17) Zehetgruber Z. Urol., 49 159, 1956.

- 18) 翠川 : 総合臨牀, 4 : 706, 1955.
- 19) 森井 : Acta Scholae Med. Kioto, 34 : 1, 1956.
- 20) 安田 : 日病, 46 : 240, 1957.
- 21) Kar, Ghosh : Proc. Nat. Inst. Sci. India, 18 : 197, 1952.
- 22) Dempsy, Greep, Deane : Endocrinology, 44 : 88, 1949.
- 23) Selye, Friedman ; *ibid.*, 38 : 129, 1941.
- 24) Antopol : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 73 : 262, 1950.
- 25) Ingle : J. clin. Endocrinol., 10 : 1312, 1950.
- 26) Winter, Silber, Stoerk : Endocrinology, 47 : 60, 1950.

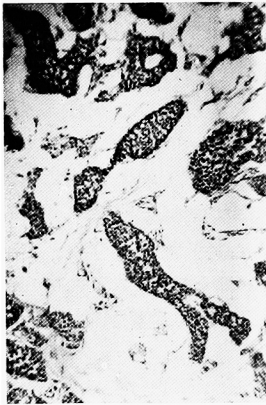


写真1. 家兎No.13のスロン投与前の睪丸像, H・E, 100×

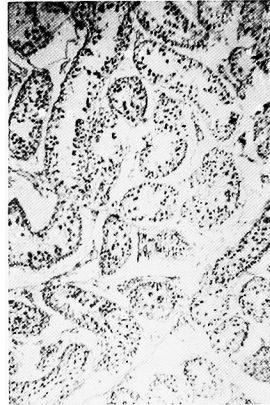


写真2. 家兎No.13のスロン2.5mg宛3週間連日投与した後の睪丸像, 精細胞著減を認める, H・E, 100×



写真3. 家兎No.14の睪丸, スロン投与前H・E, 100×



写真4. 家兎No.14の睪丸, スロン2.5mg宛3週間投与後, 精細胞著減, 精細管萎縮, 間質増殖を認める. H・E, 100×

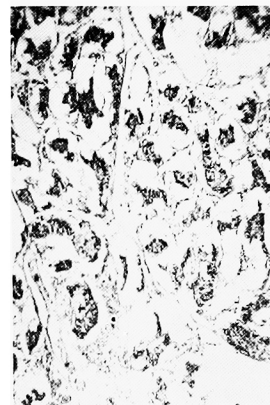


写真5. 家兎No.20, エナルモン2.5mg宛3週間投与後の睪丸, H・E, 100×

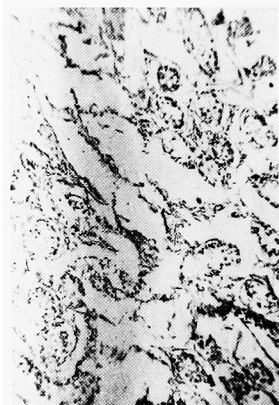


写真6. 家兎No.21, エナルモン2.5mg宛3週間投与後の睪丸, H・E, 100×